

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-48865

(P2001-48865A)

(43) 公開日 平成13年2月20日 (2001.2.20)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマート* (参考)
C 0 7 D 215/38		C 0 7 D 215/38	4 C 0 3 1
A 6 1 K 9/72		A 6 1 K 9/72	4 C 0 7 6
31/47		31/47	4 C 0 8 6
A 6 1 P 9/04		A 6 1 P 9/04	
9/06		9/06	

審査請求 未請求 請求項の数14 O L (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2000-170437(P2000-170437)

(22) 出願日 平成12年6月2日 (2000.6.2)

(31) 優先権主張番号 特願平11-156773

(32) 優先日 平成11年6月3日 (1999.6.3)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 御前 雅文

兵庫県宝塚市山本丸橋3丁目2番7-413号

(72) 発明者 高田 重行

兵庫県西宮市霞町3番20-504号

(72) 発明者 白石 充

兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外1名)

最終頁に続く

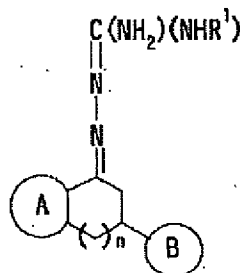
(54) 【発明の名称】 経鼻剤

(57) 【要約】

【課題】 Na-H交換阻害作用を有する化合物を含有する経鼻剤を提供する。

【解決手段】 式

【化1】



【式中、A環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族同素若しくは複素環を、R¹は水素原子、水酸基又は低級アルキル基を、nは0又は1を示す。】で表される化合物又はその塩を含有することを特徴とする経鼻剤。

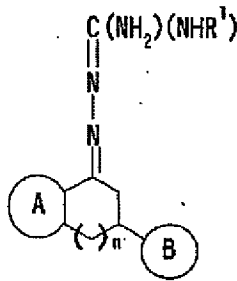
【効果】 上記の本発明の経鼻剤は、優れた生体内吸収性

を有し、経口投与剤に優るNa-H交換阻害作用を示すことから、心筋梗塞、不整脈等の虚血性心疾患等の予防治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】式

【化1】



【式中、A環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族同素若しくは複素環を、R¹は水素原子、水酸基又は低級アルキル基を、nは0又は1を示す。】で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有することを特徴とする経鼻剤。

【請求項2】A環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル又はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよい、窒素原子を1又は2個含む5又は6員の含窒素芳香族複素環、B環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、水酸基又はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1個含んでいてもよい5又は6員の芳香族同素又は複素環、R¹が水素原子又は水酸基及びnが1である請求項1記載の経鼻剤。

【請求項3】(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有することを特徴とする請求項1記載の経鼻剤。

【請求項4】(S)-(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有することを特徴とする請求項1記載の経鼻剤。

【請求項5】虚血性心疾患予防治療剤である請求項1記

載の経鼻剤。

【請求項6】虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である請求項5記載の経鼻剤。

【請求項7】心不全予防治療剤である請求項1記載の経鼻剤。

【請求項8】(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩。

10 【請求項9】(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩。

【請求項10】(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有する医薬組成物。

【請求項11】Na-H交換阻害剤である請求項10記載の組成物。

【請求項12】虚血性心疾患予防治療剤である請求項10記載の組成物。

【請求項13】虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である請求項12記載の組成物。

【請求項14】心不全予防治療剤である請求項10記載の組成物。

30 【発明の詳細な説明】

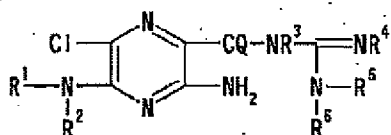
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は新規アミノグアニジンヒドラゾン誘導体を含有する経鼻剤等に関する。本発明の経鼻剤は、含有されるアミノグアニジンヒドラゾン誘導体がナトリウム-プロトン(Na-H)交換阻害作用を有するので、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不整脈、不安定狭心症、心肥大、PTCA(経皮経管冠動脈形成術：percutaneous transluminal coronary angioplasty)後の再閉塞、高血圧及びそれに伴う組織障害等の予防及び治療効果を有する。

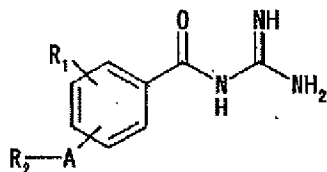
40 【0002】

【従来の技術】これまでに種々の薬物が開発され、医療の現場で広く用いられているが、これらの多くは経口剤又は注射剤として使用されているのが現状である。薬物が消化管内で不安定である、消化管膜透過性が低い、初回通過効果を受ける等の理由により経口吸収性が悪い場合、薬物が消化管組織傷害性がある場合、あるいは薬効において速効性が必要な場合等は、経口剤ではなく注射剤が使用されるが、注射剤による投与は患者に与える苦痛が大きく、また自己投与が出来ないことも患者には大

きな負担であり、特に投与が長期間に及ぶ場合は問題である。薬物を簡便に投与する非注射型の投与方法の一つとして経鼻投与が着目されている。経鼻投与は、自己投与が可能であること、薬物が全身循環血液中に直接入るため肝臓での代謝(初回通過効果)を受け難いこと等の利点があり、また、経鼻投与した薬物の吸収は一般的に速いため薬効において速効性も期待できる。一方、虚血下での細胞障害に対して、改善作用又は細胞保護作用(特に心筋に対して)を示すと考えられるNa-H交換阻害剤が、虚血性疾患治療薬の領域で注目されている。Na-H交換阻害剤として種々のアシルグアニジン誘導体が、特開平6-228082、WO 96/04241、EP 708091及びEP 708088に開示されている。また、特表平6-509798号に、式



〔式中、R¹はH又はC₁₋₆アルキル、R²は1-ホルホルニル、置換していてもよいC₁₋₆アルキル等、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、同じか異なるものを意味し、水素、C₁₋₆アルキル又はベンジルを示す。〕で表されるピラジン誘導体が、Na-H交換阻害作用を有し、鼻への投与用製剤として投与してもよいとして開示されている。特表平9-504535号には、式



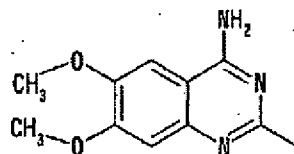
〔式中、Aは-C₆H₄-NR₄等、R₁はF、Cl、CF₃、R³-SO₂*

で表されるアミノステロール化合物が、Na-H交換阻害作用を有し、鼻腔内へ投与できるとして開示されている。

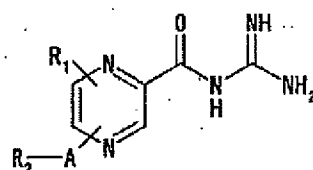
【0003】

〔発明が解決しようとする課題〕心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不整脈、不安定狭心症、心肥大、PTCA後の再閉塞、高血圧及びそれに伴う組織障害等の予防及び治療薬として、優れた効果を発揮しかつ医薬として経

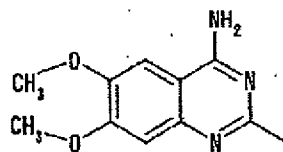
*-又はR³-NH-SO₂-を示し(R³はC₁₋₆アルキル、ハロゲン-又はフェニル置換C₁₋₆アルキル等)、R₂は式



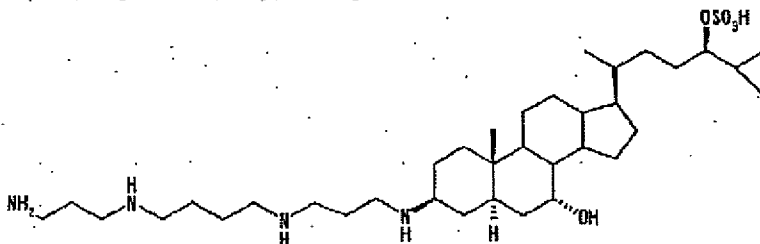
で表される基等、R₃、R₄及びR₄'は同一でも異なってもよく、水素又はC₁₋₆アルキル等を示す。〕で表されるベンゾイルグアニジン誘導体が、Na-H交換阻害作用を有し、可能ならば点鼻薬として投与できるとして開示されている。特表平9-505035号には、式



〔式中、Aは窒素原子を介してピラジンカルボキシアミド系に結合する-C₆H₄-NR₄等、R₁は水素、フッ素、塩素、C₁₋₆アルキル等、R₂は式



で表される基等、R₃、R₄及びR₄'は同一でも異なってもよく、水素、C₁₋₆アルキル等を示す。〕で表されるピラジンカルボキシアミド誘導体が、Na-H交換阻害作用を有し、可能ならば点鼻薬として投与できるとして開示されている。WO98/19682には、式

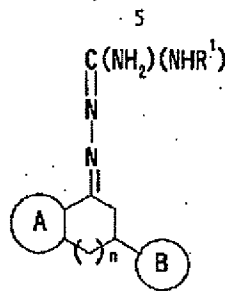


口剤や注射剤と比較して十分に満足できる経鼻剤を開発する。

【0004】

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは上記予防治療薬を求めて経鼻剤につき種々検討した結果、式(I)

〔化8〕



〔式中、A環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環を、B環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族同素若しくは複素環を、R'は水素原子、水酸基又は低級アルキル基を、nは0又は1を示す。〕で表される新規アミノグアニジンヒドラゾン化合物又はその塩（以下、化合物(I)と略称する）が、優れたNa-H交換阻害作用（特に、NHE-1選択性のNa-H交換阻害作用）並びに鼻粘膜からの優れた生体内吸収性とともに優れた心臓移行性を有し、経鼻剤に使用した場合に予想外にも経口投与剤や注射剤に優るとも劣らない薬理効果を発揮し、かつ医薬として十分に満足できる性質を有していることを初めて見出し、これらに基づいて本発明を完成した。

【0005】即ち、本発明は(1)化合物(I)を含有する経鼻剤、および化合物(I)のプロドラッグを含有する経鼻剤、(2)A環がハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル又はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよい、窒素原子を1又は2個含む5又は6員の含窒素芳香族複素環、B環がハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、水酸基又はハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシで置換されていてもよい、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1個含んでいてもよい5又は6員の芳香族同素又は複素環、R'が水素原子又は水酸基及びnが1である化合物(I)を含有する前記(1)記載の経鼻剤、(3)(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有することを特徴とする前記(1)記載の経鼻剤、(4)(S)-(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；

(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグ

グまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有することを特徴とする前記(1)記載の経鼻剤、(5)虚血性心疾患予防治療剤である前記(1)記載の経鼻剤、(6)虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である前記(5)記載の経鼻剤、(7)心不全予防治療剤である前記(1)記載の経鼻剤、(8)(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩、

(9)(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩、(10)(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩を含有する医薬組成物、(11)Na-H交換阻害剤である前記(10)記載の組成物、

(12)経鼻剤である前記(10)記載の組成物、(13)虚血性心疾患予防治療剤である前記(10)記載の組成物、(14)虚血性心疾患が心筋梗塞、不安定狭心症又は不整脈である前記(13)記載の組成物、(15)心不全予防治療剤である前記(10)記載の組成物、(16)Na-H交換阻害剤の製造のための(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩の使用、及び(17)哺乳動物に(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩；又は(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンもしくはそのプロドラッグまたはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物におけるNa-H交換を阻害する方法等に関する。

【0006】上記式(I)中、A環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環を示す。Aで示される「置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環」の芳香族複素環としては、例えば、環系を構成する原子

(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1又は2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個、更に好ましくは1又は2個)含む芳香族複素環等が挙げられる。かかる「芳香族複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)等の5又は6員の芳香族複素環等が挙げられる。中でも、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1又は2個)含む5又は6員の芳香族複素環が好ましく、好ましいA環の具体例としては、ピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環、フラン環、チオフェン環、イソキサゾール環、ピリミジン環(好ましくは、ピリジン環、ピリダジン環、ピロール環、ピラゾール環等の窒素原子を1又は2個含む5又は6員の含窒素芳香族複素環等、更に好ましくは、ピリジン環、ピラゾール環、ピリダジン環等の窒素原子を1又は2個含む5又は6員の含窒素芳香族複素環等)等、最も好ましくはピリジン環等が挙げられる。

【0007】上記式(I)中、B環は置換されていてもよい5又は6員の芳香族同素環若しくは複素環を示す。Bで示される「置換されていてもよい5又は6員の芳香族同素環」としては、置換されていてもよいベンゼン環等が挙げられる。Bで示される「置換されていてもよい5又は6員の芳香族複素環」の芳香族複素環としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1又は2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個、更に好ましくは1又は2個)含む芳香族複素環等が挙げられる。かかる「芳香族複素環」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等)等の5又は6員の芳香族複素環等が挙げられるが、中でも、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個(好ましくは1又は2個)含む5又は6員の芳香族複素環が好ましい。好ましいB環の具体例としては、ベンゼン環、ピロール環、フラン環、チオフェン環、ピリジン環(好まし

くはベンゼン環、フラン環、チオフェン環等)等の酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子を1個含んでいてもよい5又は6員の芳香族同素環若しくは複素環等、最も好ましくはベンゼン環等が挙げられる。

【0008】A環及びB環は、例えば(1)ハロゲン原子、(2)水酸基、(3)ニトロ基、(4)シアノ基、(5)置換されていてもよい低級アルキル基、(6)置換されていてもよい低級アルケニル基、(7)置換されていてもよい低級アルキニル基、(8)置換されていてもよい低級アラキル基、(9)置換されていてもよい低級アルコキシ基、(10)置換されていてもよいメルカプト基、(11)置換されていてもよいアミノ基、(12)エステル化若しくはアミド化されていてもよいカルボキシ基、(13)置換されていてもよいスルホニル基、(14)置換されていてもよいアシル基及び(15)置換されていてもよいフェニル基から選ばれる1ないし4個(好ましくは1又は2個)で同一若しくは異なって置換可能な位置に置換されていてもよく、(16)隣接する2個の置換基が結合して2価の炭化水素基を形成してもよく、また、A環又はB環の窒素原子は酸化されていてもよい。また、A環又はB環が2-オキシピリジン等のように水酸基を置換基として有する含窒素芳香族複素環である場合には、A環又はB環は、 α -ピリドン等のようなオキシ基を有する含窒素芳香族複素環(水酸基を置換基として有する含窒素芳香族複素環と化学構造上、等価である)を示していてもよく、A環又はB環がオキシ基を有する含窒素芳香族複素環である場合には、A環又はB環の窒素原子上に上記したA環又はB環が有していてもよい置換基が存在していてもよい。

【0009】前記(1)のハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等が挙げられる。前記(5)の置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えば C_{1-6} アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 t -ブチル、 s -ブチル、ペンチル、ヘキシル等)等が挙げられる。かかる低級アルキル基は、ハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(6)の置換されていてもよい低級アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-

メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の C_{1-6} アルケニル基等が挙げられる。かかる低級アルケニル基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(7)の置換されていてもよい低級アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の C_{2-6} アルキニル基が挙げられる。かかる低級アルキニル基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(8)の置換されていてもよい低級アラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル等の C_{7-10} アラルキル基（好ましくは、フェニル- C_{1-6} アルキル基等）等が挙げられる。かかる低級アラルキル基は、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルキル基（例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等）、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(9)の置換されていてもよい低級アルコキシ基としては、 C_{1-6} アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）等が挙げられる。かかる

低級アルコキシ基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(10)の置換されていてもよいメルカプト基としては、置換されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ基（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、 s -ブチルチオ、 t -ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ等）等が挙げられる。かかる C_{1-6} アルキルチオ基は、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基（例えば CF_3O 、 CHF_2O 等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。【0010】前記(11)の置換されていてもよいアミノ基としては、例えば低級(C_{1-6})アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、 s -ブチル、 t -ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、低級(C_{1-6})アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、 s -ブトキシ、 t -ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C_{1-6})アルキル（例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等）、低級(C_{3-6})シクロアルキル（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、水酸基、カルバモイル、フェニル、フェニル低級(C_{1-6})アルキル（例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル等）、低級(C_{1-6})アルキル-カルボニル（アルカノイル）（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヒパロイル等）、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル（例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、ベンゾイル、フェニル- C_{2-6} アルカノイル（例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル等）、低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、 t -ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、

ヘキシルオキシカルボニル等)、フェノキシカルボニル、フェニル低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル(例えばベンジロキシカルボニル、フェニルエトキシカルボニル等)、低級(C_{1-6})アルキルスルフィニル(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、*s*-ブチルスルフィニル、*t*-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルスルフィニル(例えばシクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル等)、フェニルスルフィニル、低級(C_{1-6})アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*t*-ブチルスルホニル、*s*-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等)、 C_{3-6} シクロアルキルスルホニル(例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等)、低級(C_{1-6})アルコキシスルホニル(例えばメトキシスルホニル、エトキシスルホニル、プロポキシスルホニル、イソプロポキシスルホニル、ブトキシスルホニル、イソブトキシスルホニル、*s*-ブトキシスルホニル、*t*-ブトキシスルホニル、ペンチルオキシスルホニル、ヘキシルオキシスルホニル等)及びフェニルスルホニル等から選ばれる1又は2個で同一若しくは異なって置換されているもよいアミノ基が挙げられる。また、このような置換基の2個が窒素原子と一緒に環状アミノ基を形成する場合もあり、このような環状アミノ基としては、例えばピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ等が用いられる。上述のごとく具体的に例示された個々の置換されているもよいアミノ基は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルキル基(例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されているもよい。

【0011】前記(12)のエステル化若しくはアミド化されているもよいカルボキシル基における、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば低級(C_{1-6})アル

コキシカルボニル基(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、*s*-ブトキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等)、 C_{3-6} シクロアルコキシカルボニル(例えばシクロプロポキシカルボニル、シクロブチルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、フェニル低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル、フェニルオキシカルボニル等)、ニトロキシ低級(C_{1-6})アルコキシカルボニル(例えば2-ニトロキシエトキシカルボニル、3-ニトロキシプロポキシカルボニル等)等が挙げられる。アミド化されたカルボキシル基としては、カルバモイル、*N*-モノ低級(C_{1-6})アルキルカルバモイル(例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ブチルカルバモイル、イソブチルカルバモイル、*s*-ブチルカルバモイル、*t*-ブチルカルバモイル、ペンチルカルバモイル、ヘキシルカルバモイル等)、*N,N*-ジ低級(C_{1-6})アルキルカルバモイル(例えば*N,N*-ジメチルカルバモイル、*N,N*-ジエチルカルバモイル、*N,N*-ジプロピルカルバモイル、*N,N*-ジブチルカルバモイル等)、 C_{3-6} シクロアルキルカルバモイル(例えばシクロプロピルカルバモイル、シクロブチルカルバモイル、シクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等)、フェニル低級(C_{1-6})アルキルカルバモイル(例えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル等)、ニトロキシ低級(C_{1-6})アルキルアミノカルボニル(例えば2-ニトロキシエチルカルバモイル、3-ニトロキシプロピルカルバモイル等)、環状アミノカルボニル(例えばモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、ピロリジノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等)、アニリノカルボニル等が挙げられる。上述のごとく具体的に例示された個々の「エステル化若しくはアミド化されているもよいカルボキシル基」は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C_{1-6})アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルキル基(例えば CF_3 、 CF_2CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 等)、低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C_{1-6})アルコキシ基(例えば CF_3O 、 CHF_2O 等)等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換

可能な位置に置換されていてもよい。

【0012】前記(13)の置換されていてもよいスルホニル基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等)、C₇₋₉シクロアルキルスルホニル(例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等)、フェニル-C₁₋₆アルキルスルホニル(例えばベンジルスルホニル、フェネチルスルホニル等)、低級(C₁₋₆)アルコキシスルホニル(例えばメトキシスルホニル、エトキシスルホニル、プロポキシスルホニル、イソプロポキシスルホニル、ブトキシスルホニル、イソブトキシスルホニル、s-ブトキシスルホニル、t-ブトキシスルホニル、ペンチルオキシスルホニル、ヘキシルオキシスルホニル等)、C₇₋₉シクロアルキルオキシスルホニル(例えばシクロプロポキシスルホニル、シクロブチルオキシスルホニル、シクロペンチルオキシスルホニル、シクロヘキシルオキシスルホニル等)、フェニル-低級(C₁₋₆)アルコキシスルホニル(例えばベンジルオキシスルホニル、フェネチルオキシスルホニル等)、スルファモイル、低級(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニル(例えばメチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、イソブチルアミノスルホニル、s-ブチルアミノスルホニル、t-ブチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、ヘキシルアミノスルホニル等)、C₇₋₉シクロアルキルアミノスルホニル(例えばシクロプロピルアミノスルホニル、シクロブチルアミノスルホニル、シクロペンチルアミノスルホニル、シクロヘキシルアミノスルホニル等)、フェニル-低級(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニル(例えばベンジルアミノスルホニル、フェネチルアミノスルホニル等)、環状アミノスルホニル(例えばモルホリノスルホニル、ピペリジノスルホニル、ピロリジノスルホニル、チオモルホリノスルホニル等)、ニトロキシ低級(C₁₋₆)アルキルアミノスルホニル(例えば2-ニトロキシエチルアミノスルホニル、3-ニトロキシプロピルアミノスルホニル等)、アニリノスルホニル等が挙げられる。上述のごとく具体的に例示された個々の「置換されていてもよいスルホニル基」は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等)、低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばCF₃O、CHF₂O等)等から選ばれる1ないし3個の同一又は異な

った置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

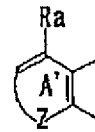
【0013】前記(14)の低級アシル基としては、例えばカルボン酸、スルフィン酸又はスルホン酸から導かれる低級アシル基等が挙げられる。ここで、カルボン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキル-カルボニル(アルカノイル)(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヒパロイル等)、C₇₋₉シクロアルキル-カルボニル(例えばシクロプロピルカルボニル、シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等)、ベンゾイル等が挙げられる。スルフィン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキルスルフィニル(例えばメチルスルフィニル、エチルスルフィニル、プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、s-ブチルスルフィニル、t-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニル、ヘキシルスルフィニル等)、C₇₋₉シクロアルキルスルフィニル(例えばシクロプロピルスルフィニル、シクロブチルスルフィニル、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルフィニル等)、フェニルスルフィニル等が挙げられる。スルホン酸から導かれる低級アシル基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキルスルホニル(例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、s-ブチルスルホニル、t-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル等)、C₇₋₉シクロアルキルスルホニル(例えばシクロプロピルスルホニル、シクロブチルスルホニル、シクロペンチルスルホニル、シクロヘキシルスルホニル等)、フェニルスルホニル等が挙げられる。上述のごとく具体的に例示された個々の「低級アシル基」は、例えばハロゲン原子(例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等)、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルキル基(例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等)、低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等)、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルコキシ基(例えばCF₃O、CHF₂O等)等から選ばれる1ないし3個の同一若しくは異な

もよい。

【0014】前記(15)の置換されていてもよいフェニル基は、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、水酸基、ニトロ基、シアノ基、低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等）、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CHF₂O等）等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。前記(16)の2個の炭化水素基としては、例えば式-CH=CH-CH=CH-、-CH=CH-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH=CH-CH₂-、-C≡CH-CH₂-、-(CH₂)_a-（aは3又は4である）で表される基等が挙げられる。ここで、上記した2個の炭化水素基は、A環の2個の環構成原子と共に5又は6員環を形成するが、かかる5又は6員環は、例えば低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、ハロゲン原子（例えば塩素、臭素、フッ素、ヨウ素等）、低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばCF₃、CF₂CF₃、CH₂F、CHF₂等）、ハロゲン低級(C₁₋₆)アルコキシ基（例えばCF₃O、CF₂CF₃O、CH₂FO、CHF₂O等）、低級(C₁₋₆)アルコキシカルボニル基（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等）、シアノ基、ニトロ基、水酸基等から選ばれる1ないし3個の同一又は異なった置換基で、置換可能な位置に置換されていてもよい。

【0015】A環の置換基としては、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基（好ましくはメチル）、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基（好ましくはメトキシ）等が好ましく、低級(C₁₋₆)アルキル基（好ましくはメチル）等が更に好ましい。A環としては、式

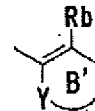
【化9】



〔式中、A'環は置換基Ra以外に更に置換基を有していてもよい5又は6員の芳香族複素環（好ましくは、ピリジン、ピラゾール、ピロール、フラン、更に好ましくは、ピリジン、ピラゾール等）を、Zは酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を、Raは上記したA環の置換基（好ましくは、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基等）を示す。〕で表される環等が好ましい。

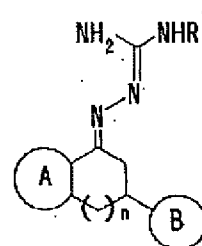
【0016】B環の置換基としては、ハロゲン原子（好ましくは塩素等）、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基（好ましくはメチル等）、水酸基、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基（好ましくはメトキシ等）等が好ましく、ハロゲン原子（好ましくは塩素等）、低級(C₁₋₆)アルキル基等が更に好ましい。B環としては、式

【化10】



〔式中、B'環は置換基Rb以外に更に置換基を有していてもよい5又は6員の芳香族同素若しくは複素環（好ましくは、ベンゼン、チオフェン等）を、Yは炭素原子、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を、Rbは水素原子又は上記したB環の置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルキル基、水酸基、ハロゲン化されていてもよい低級(C₁₋₆)アルコキシ基等）を示す。〕で表される環等が好ましい。上記式(I)中、R¹は水素原子、水酸基又は低級アルキル基（例えば低級(C₁₋₆)アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）、好ましくはメチル等）を示す。R¹としては、水素原子、水酸基、メチル基が好ましく、中でも水素原子、水酸基が好ましく、とりわけ水素原子が好ましい。上記式(I)中、nは0又は1（好ましくは、1）を示す。化合物(I)としては、例えば式

【化11】



ーメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩(好ましくはジメタンスルホン酸塩等)、(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩(好ましくはジメタンスルホン酸塩等)、(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩、(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩、及び(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩等が好ましく、特に(S)-(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩(好ましくはジメタンスルホン酸塩等)等を有利に使用できる他、経鼻剤として使用する場合にはとりわけ(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩、及び(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩(好ましくはジメタンスルホン酸塩等)等が好ましい。

【0018】化合物(I)はプロドラッグとしてもよく、ここでプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素等による反応により化合物(I)に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等)、化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等)、あるいは、化合物(I)のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチル

エステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。また化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁ないし198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

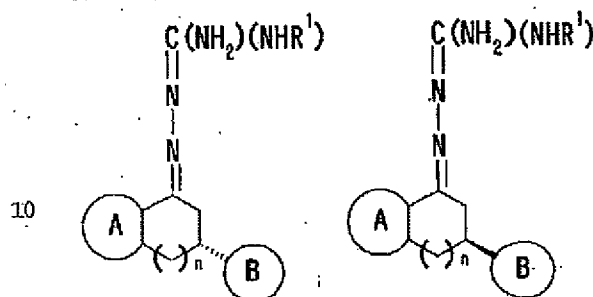
【0019】化合物(I)及びその合成中間体の塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、例えば酢酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩等の有機酸塩、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸、ピログルタミン酸、アルギニン、リジン、オルニチン等のアミノ酸との塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等の金属塩、例えばトリエチルアミン塩、グアニジン塩、アンモニウム塩、ヒドラジン塩、キニーネ塩、シンコニン塩等の塩基との塩等の薬学的に許容され得る塩が挙げられる。また、化合物(I)は水和物及び非水和物の何れであってもよい。

【0020】また、化合物(I)がコンフィグレーション・アイソマー(配置異性体)、ジアステレオマー、コンフォーマー等として存在する場合には、所望により、自体公知の分離、精製手段でそれぞれを単離することができる。化合物(I)は、ヒドラゾン構造部分にA環を含む縮合複素環との立体配置に基づく幾何異性を有し、E及びZ異性体又はそれらの混合物で存在し得る。更に、R¹が水酸基又は低級アルキル基を示す場合、グアニジノ基の二重結合に基づく幾何異性を有し、E及びZ異性体又はそれらの混合物で存在し得る。本発明の化合物には、以下に示す個々の異性体及びそれらの混合物が包含される。

【化13】

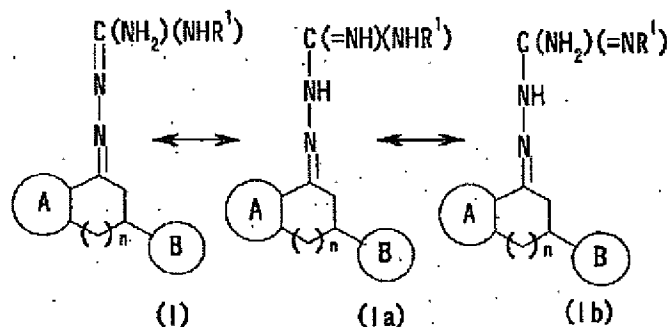
＊びにラセミ体の何れについても、本発明に包含される。
例えば、本発明の化合物には、以下に示す個々の光学活性体及びそれらの混合物が包含される。

【化14】



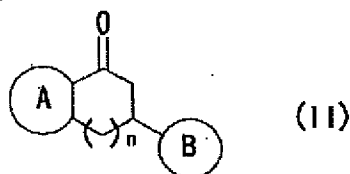
【0021】本明細書において、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体又はその塩を、“又はその塩”を省略して、化合物(I)の原料化合物あるいは合成中間体と略記する場合がある。また、化合物(I)は化合物(Ia)及び化合物(Ib)と化学構造上、等価体である。

【化15】



【0022】化合物(I)は、例えば特開平7-309837、特願平9-224945(特開平10-114753)、特願平9-224946(特開平10-114744)等に記載の方法あるいはそれに準じた方法により合成することができる他、式

【化16】



【式中の記号は前記と同意義である。】で表される化合物又はその塩と、

式(III) $H_2N-N=C(NH_2)(NHR^1)$

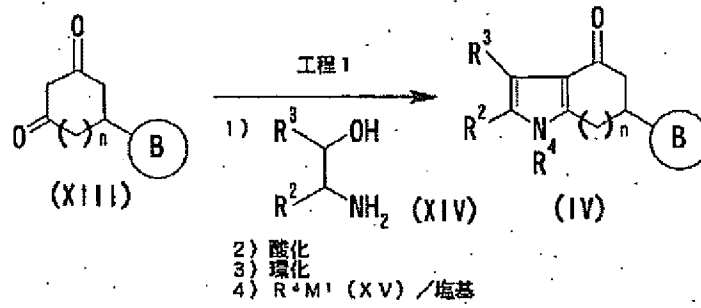
【式中の記号は前記と同意義である。】で表されるアミノグアニジン化合物又はその塩とを反応させること等により製造することができる。化合物(III)は化合物(I) 1モルに対して通常約1から約2モル用いる。この

反応は、必要に応じ、約1/10から約10倍モル程度のトリエチルアミン、ピロリジン、酢酸ナトリウム、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル、塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等を触媒として添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。例えば、本縮合反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、酢酸、ピリジン、水等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし約180℃の温度範囲で行われる。

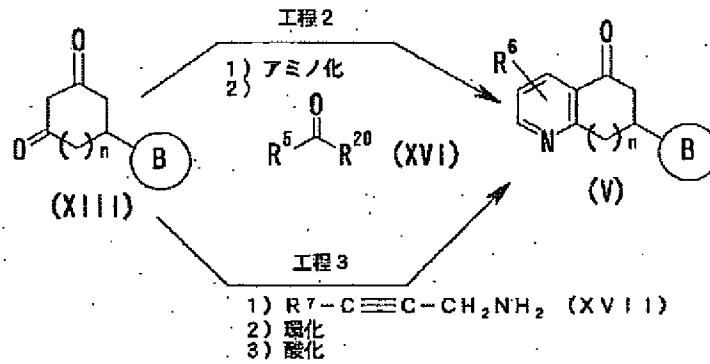
【0023】出発物質として用いる化合物(II)及び化合物(III)は、公知の方法又はそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式Iで示す反応や後記の参考例に示す方法により製造することができる。

反応式I

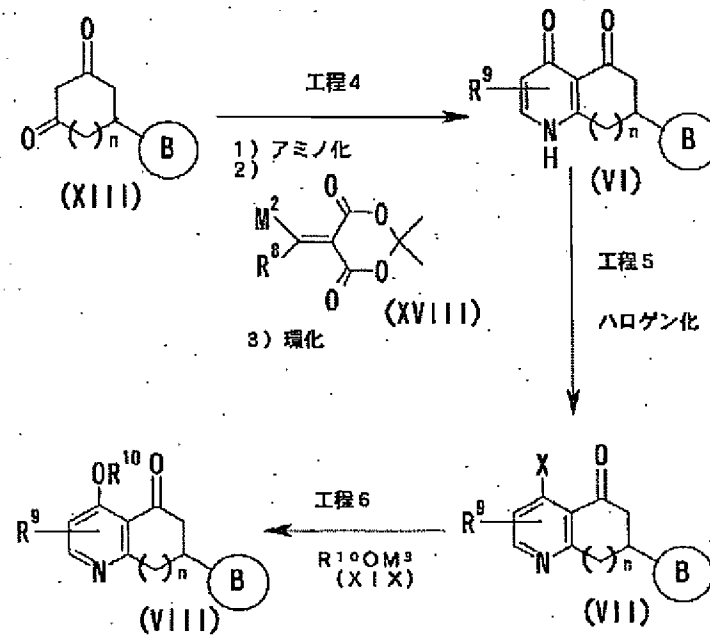
【化17】



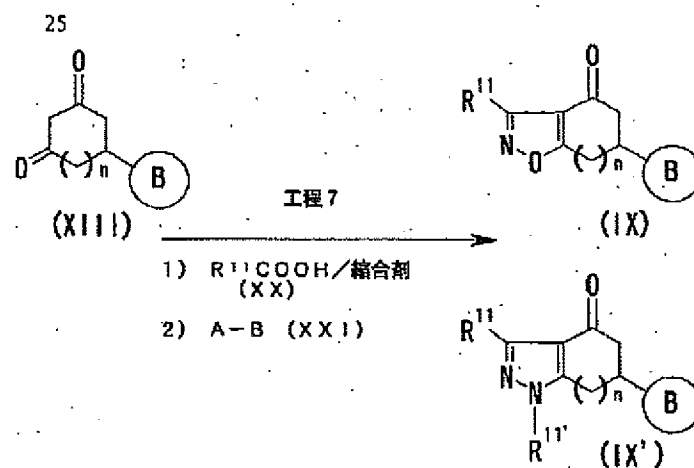
【化18】



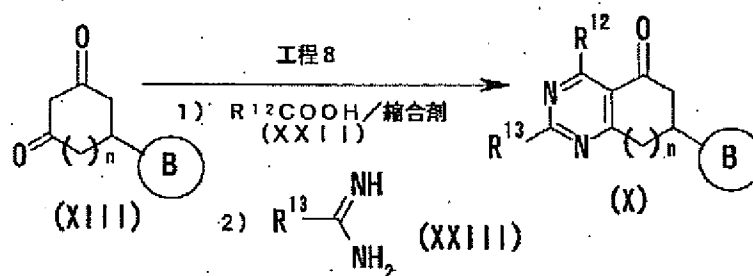
【化19】



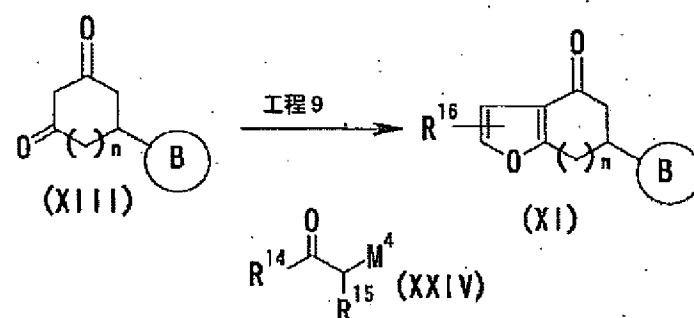
【化20】



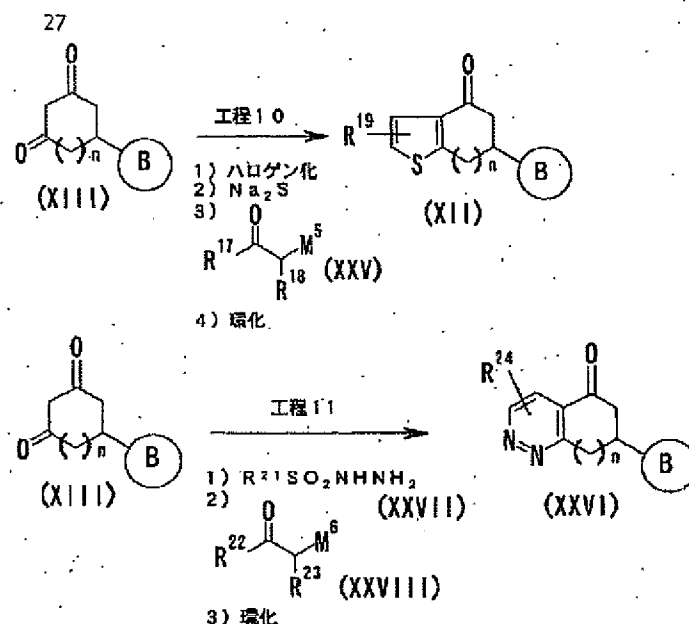
【化21】



【化22】



【化23】



上記反応式 I の各式中、 R^1 から R^{19} 及び R^2 から R^{24} は前記の A 環の置換基を、 M^1 から M^6 は脱離基を示す。

【0024】以下に各工程を詳細に説明する。

(工程 1) 化合物 (XIII) と、化合物 (XIV) を反応させた後、水酸基を酸化して環化させることにより、ケトン化合物 (IV) を製造することができる。また、必要に応じて、環化生成物を塩基の存在下、化合物 (XV) と反応させて、ケトン化合物に置換基 R^1 を導入して、化合物 (IV) を製造することができる。本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、酢酸等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0°C ないし約 130°C の温度範囲で行われる。反応時間は約 1 時間ないし約 100 時間である。化合物 (XIV) は化合物 (XIII) 1 モルに対して通常約 1 から約 2 モル用いる。また、モレキュラーシーブス等を加えることで、反応を円滑に進行させることができる。その後の酸化、閉環、脱水反応は、それ自体公知の手段により、例えば酸化剤として等量から約 2 倍モルの芳香族ハロゲン化物を用いる場合、約 0.1 から約 20 モルパーセントの遷移金属触媒と 1 等量から約 2 倍モルの塩基の存在下、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 50°C ないし約 200°C の温度範囲で行われる。反応時間は約 1 時間ないし約 50 時間である。酸化剤として用いる芳香族ハロゲン化物としてはブロモベンゼン、ブロモメシレン、オルト-ブロモトルエン等が挙げられる。遷移金属触媒としては、ニッケル、パラジウム、プラチナ、ルテニウム等が挙げられるが、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等の、パラジウム触媒を用いることで反応を円滑に進

行させることができる。塩基としては、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等を用いることができる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス(例えば、窒素、アルゴン)雰囲気下で行われる。化合物 (XV) との反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0°C ないし約 150°C の温度範囲で行われる。反応時間は約 1 時間ないし約 50 時間である。塩基としては、トリエチルアミン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシド等を用いることができる。化合物 (XV) は化合物 (XIII) 1 モルに対して通常約 1 から約 2 モル用いる。

【0025】(工程 2) 化合物 (XIII) を、アミノ化剤と反応させてエナミン誘導体とした後に、化合物 (XV I) (式中、 R^9 は $-\text{CH}_2\text{COCH}_3$ 、 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OMe})$ 、等を示す。) と反応させてケトン化合物 (V) を製造することができる。また、必要に応じて、アミノ化剤の存在下、化合物 (XIII) を化合物 (XV I) と反応させることにより、エナミン誘導体を単離せずにケトン化合物 (V) を製造することもできる。アミノ化は、酢酸アンモニウム等のアミノ化剤の存在下、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約 0°C ないし約 150°C の温度範囲で行われる。反応時間は約 1 時間ないし約 100 時間である。アミノ化剤は化合物 (XIII) 1 モルに対して通常約 1 から約 10 モル用いる。縮合、及び環化反応は、不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタ

ン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XVI)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約5モル用いる。また、エナミン誘導体を単離しない場合も、酢酸アンモニウム等のアミノ化剤の存在下、反応は同様に行われる。

【0026】(工程3)化合物(XIII)と、化合物(XV)を反応させた後、環化、酸化して、ケトン化合物(V)を製造することができる。本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約130℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。化合物(XVII)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。その後の閉環、酸化反応は、無溶媒、若しくは不活性溶媒、例えばジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、空気中(あるいは酸素雰囲気下)で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約10時間である。

【0027】(工程4)化合物(XIII)を、アミノ化剤と反応させた後に、化合物(XVIII)と反応させて、次に環化させることによりケトン化合物(VI)を製造することができる。アミノ化は、工程2と同様の方法で行われる。その後の縮合反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XVIII)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。その後の閉環反応は無溶媒、若しくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ヘキサン、ベンゼン、トルエン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約50℃ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約10分間ないし約5時間である。

【0028】(工程5)工程4により製造した化合物(VI)をハロゲン化することで、ケトン化合物(VII)(式中、Xはハロゲン原子を示す。)を製造することができる。ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段、例えば、ハロゲン化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、

約1から約20倍のハロゲン化剤を用い、無溶媒、若しくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。また、ジメチルホルムアミド等を加えることで、反応を円滑に進行させることができる。

【0029】(工程6)工程5により製造した化合物(VII)を化合物(XIX)と反応させることで、ケトン化合物(VIII)を製造することができる。反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約50時間である。化合物(XIX)は化合物(VII)1モルに対して通常約1から約2モル用いるが、溶媒として用いることもできる。必要に応じて、塩基として、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。

【0030】(工程7)化合物(XIII)と、化合物(X)を反応させた後に、化合物(XX)(式中、A-Bは置換されていてもよいヒドラジン、ヒドロキシルアミン等を示す。)を反応させて環化させることにより、ケトン化合物(IX)又は(IX')を製造することができる。縮合反応は、それ自体公知の手段で、縮合剤、例えば、DCI、WSC等の存在下、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、酢酸エチル等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、塩基として約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XX)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約3モル用いる。その後の閉環反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。化合物(XXI)は化合物(XIII)1モルに対して通常約1から約2モル用いる。

【0031】(工程8)化合物(XIII)と、化合物(XXII)を反応させた後、化合物(XXIII)を反応させて環化させることにより、ケトン化合物(X)を製造することができる。縮合反応は、工程7の縮合反応と同様の方

法で行われる。その後の環化反応は、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。本反応は、最初の縮合反応の生成物を、アミンと反応させてエナミン誘導体とした後に、化合物(XXIII)と反応させることにより、円滑に反応を進行させることができる。

【0032】(工程9)化合物(XIII)と、化合物(XXIV)を反応させた後、環化させることにより、ケトン化合物(XI)を製造することができる。本縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基の存在下、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約20時間である。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XXIV)は化合物(XII) 1モルに対して通常約1から2モル用いる。その後の環化反応は、無溶媒、若しくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。

【0033】(工程10)化合物(XIII)をハロゲン化した後Na₂S等と反応させ、生成物と化合物(XXV)を反応させて、環化させることにより、ケトン化合物(XI)を製造することができる。ハロゲン化反応は、それ自体公知の手段、例えば、ハロゲン化剤として3塩化リンを用いる場合、約1/3から約5倍モルのハロゲン化剤を用い、無溶媒、若しくは、不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。Na₂S等との反応は不活性溶媒、例えば水、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約10時間である。縮合反応は不活性溶媒、例えばテトラヒ

ドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ヘキサン、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、塩基の存在下、約0℃ないし約100℃の温度範囲で行われる。反応時間は約30分間ないし約20時間である。塩基としては、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XXV)は化合物(XII) 1モルに対して通常約1から約2モル用いる。その後の環化反応は、無溶媒、若しくは不活性溶媒、例えばテトラヒドロフラン、ジフェニルエーテル、ジメトキシエタン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、キシレン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム等、あるいはこれらの混合溶媒の中で室温ないし約300℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。

【工程11】化合物(XIII)を化合物(XXVII) [式中、R¹はフェニル、4-メチルフェニル、4-メトキシフェニル等の置換されていてもよいフェニルを示す。]と反応させてヒドラジド誘導体とした後に、塩基の存在下、化合物(XXVIII)と反応させてケトン化合物(XXVI)を製造することができる。化合物(XXVII)との反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約100時間である。アミノ化剤は化合物(XII) 1モルに対して通常約1ないし約10モル用いる。化合物(XXVIII)との反応及び環化反応は不活性溶媒、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ヘキサン、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等、あるいはこれらの混合溶媒中で、約0℃ないし約150℃の温度範囲で行われる。反応時間は約1時間ないし約50時間である。塩基としては、炭酸カリウム、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド等を用いることができる。化合物(XXVIII)は化合物(XII) 1モルに対して通常約1から約5モル用いる。

【0034】これらの工程1ないし11で得られるケトン化合物は、単離精製することなく次の反応に用いることもできる。ただし、上述のすべての製造法において、化合物がカルボニル基、アミノ基、ヒドロキシル基、カルボキシ基を有する場合は、予めそれ自体公知の方法

により、化合物に一般的な保護基が導入されていても良く、反応後に必要に応じて、保護基を除去することにより目的物を得ることができる。ここで、カルボニル基の保護基としては、例えば、置換基を有していてもよい環状若しくは非環状アセタール又はケタール、置換基を有していてもよい環状若しくは非環状ジチオアセタール又はジチオケタール等が用いられる。ここで、アミノ基の保護基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキル-カルボニル(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロイル等)、ベンゾイル等が用いられる。ヒドロキシ基の保護基としては、例えばメトキシジメチルメチル、トリメチルシリル、*t*-ブチルジメチルシリル、トリメチルシリルエトキシメチル(SEM)、メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、テトラヒドロピラニル(THP)等が用いられる。カルボキシ基の保護基としては、例えば低級(C₁₋₆)アルキル(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)、C₇₋₁₂アルキル(例えばベンジル、フェネチル、4-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル等)が用いられる。また、カルボキシ基を2-オキサゾリン環に変換して保護してもよい。また、保護基の導入及び除去の方法としては、それ自体公知又はそれに準じる方法(例えば、プロテクティブグループスインオーガニックケミストリー(J. F. W. McOmieら、プレナムプレス社)に記載の方法)が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外線、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、*N*-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム等で処理する方法が用いられる。

【0035】上記化合物(I)又はその原料化合物あるいは合成中間体のうち、塩基性化合物は、常法に従い酸を使用して塩に変換することができる。この反応に対する適当な酸は、好ましくは、薬理学的に許容されうる塩を与える酸である。例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸又はスルファミン酸等の無機酸、酢酸、酒石酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、グルタミン酸又はピログルタミン酸等の有機酸が挙げられる。また、得られる化合物が塩である場合は常法に従って遊離塩基へ変換してもよい。また、化合物(I)又はその原料化合物あるいは合成中間体のうち、例えば-COOH等の酸性基を有する化合物は常法に従い塩に変換することができる。このような塩の好ましい例としては、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、置換アンモニウム等との塩が挙げられ、更に詳しくは、例えばナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、アンモニウム、トリ-C₁₋₆アルキルアンモニウム(例えばトリメチルアンモニウム、トリエチ

ルアンモニウム等)、トリエタノールアンモニウム等との塩が挙げられる。上記の各反応は、特に記載されていない場合には、原料は通常等モル用い、反応時間は通常1から24時間程度である。かくして得られる化合物(I)又はその原料化合物は、反応混合物から通常の分離精製手段、例えば抽出、濃縮、中和、ろ過、結晶化、再結晶、カラム(あるいは薄層)クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離できる。化合物(I)は、優れたNa-H交換阻害作用を有し、毒性が低く、安定性にも優れている。

【0036】本発明の経鼻剤は、化合物(I)を含有成分として、自体公知の手段に従って製剤化し、薬理学的に許容される基剤を適宜、適量混合することもできる。薬理学的に許容される基剤としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機物質が挙げられ、例えば賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等が挙げられる。また、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤等の添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸等が挙げられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカ等が挙げられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等が挙げられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロース等が挙げられる。溶剤としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油等が挙げられる。溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム等が挙げられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン等の界面活性剤;例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース等の親水性高分子等が挙げられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリ

ウム、グリセリン、D-マンニトール等が挙げられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩等の緩衝液等が挙げられる。無痛化剤としては、例えばベンジルアルコール等が挙げられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸等が挙げられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸等が挙げられる。

【0037】より具体的には、本発明の経鼻剤を粉末として製剤化する場合には、化合物(I)の有効投与量を、平均粒子径 $250\mu\text{m}$ 以下である粉末状の生理学的に許容される基剤に均一に分散、付着結合させることにより製造することができる。具体的には化合物(I)と基剤を混合することにより行われる。この混合は、例えば乳鉢による混合のように、圧力や剪断力を加えながら行うこともできる。本発明において、化合物(I)を均一に分散、付着・結合させる基剤としては、2価以上の多価金属化合物、具体的にはアルミニウム化合物、カルシウム化合物、マグネシウム化合物、ケイ素化合物、鉄化合物、亜鉛化合物等であり、製剤学的には、薬理的に許容される基剤として使用されている粉末状の化合物である。ここで、2価以上の多価金属化合物であるカルシウム化合物としては、例えば炭酸カルシウム、アパタイト、ヒドロキシアパタイト、エデト酸カルシウム二ナトリウム、塩化カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、グリセリン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、水酸化カルシウム、酸化カルシウム、ステアリン酸カルシウム、第三リン酸カルシウム、乳酸カルシウム、パントテン酸カルシウム、パルミチン酸カルシウム、D-パントテン酸カルシウム、アルギン酸カルシウム、オレイン酸カルシウム、無水リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、リン酸一水素カルシウム、リン酸二水素カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸カルシウム、糖酸カルシウム、パラアミノサリチル酸カルシウム、生体内石灰化合物等が挙げられる。アルミニウム化合物としては、例えばクロロヒドロキシアリミニウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル、軽質酸化アルミニウム、合成ケイ酸アルミニウム、コロイド性含水ケイ酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化アルミニウムマグネシウム、水酸化アルミニウム・ゲル、硫酸アルミニウム、硫酸アルミニウムカリウム、ジヒドロキシアリミニウムアセテート、ステアリン酸アルミニウム、モノステアリン酸アルミニウム、天然ケイ酸アルミニウム等が挙げられる。マグネシウム化合物としては、例えば炭酸マグネシウム、塩化マグネシウム、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、L-アスパラギン酸マグネシウム、グルコン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、ケイ酸アルミン酸マグネシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウ

ム、ケイ酸ナトリウム・マグネシウム、合成ケイ酸ナトリウム・マグネシウム等が挙げられる。ケイ素化合物としては例えば含水二酸化ケイ素、二酸化ケイ素、形質無水ケイ酸、合成ヒドロタルサイト、ケイソウ土等が、鉄化合物としては例えば硫酸鉄等が、亜鉛化合物としては例えば塩化亜鉛、酸化亜鉛、硫酸亜鉛、ステアリン酸亜鉛等が挙げられる。これらの多価金属化合物は、単独で使用してもよく、また適宜複数を組み合わせて使用してもよい。これらの多価金属化合物は、平均粒子径が約 $250\mu\text{m}$ 以下、好ましくは約 $100\mu\text{m}$ 以下、更に好ましくは約 30 ないし約 $60\mu\text{m}$ のものである。以上の多価金属化合物の中でも、例えばカルシウム化合物等、特に炭酸カルシウム等が好ましく用いられる。一方、化合物(I)はできるだけ微粉末であることが好ましい。本発明の経鼻剤を粉末として製剤化するにあたり、化合物(I)の含有量は、例えば製剤重量 100% あたり約 0.01 ないし約 100% 、好ましくは約 0.1 ないし約 50% 、より好ましくは約 1 ないし約 20% 配合させるのがよい。本発明の経鼻剤を構成する基剤の配合量は、例えば製剤重量 100% あたり約 0 ないし約 99.99% 、好ましくは約 50 ないし約 99.9% 、より好ましくは約 80 ないし約 99% 配合させるのがよい。

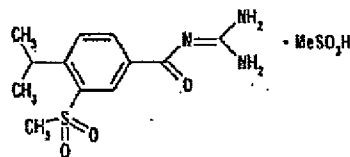
【0038】また、本発明の経鼻剤を液剤として製剤化する場合には、必要により溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等を加えて、化合物(I)を水、生理食塩水等に溶解、懸濁又は乳化して一定量とすることにより製造することができる。この場合の化合物(I)の溶液中濃度は、例えば約 2mg/ml ないし約 5g/ml 、好ましくは約 50mg/ml ないし約 500mg/ml のものが用いられる。ただし、溶解後の溶液のpHが3以下となる場合があり、投与時の鼻粘膜刺激性を極力抑制するために適当な緩衝剤(例えば、リン酸塩、クエン酸塩等)を添加してpH3ないしpH8、より好ましくはpH4ないしpH7の範囲に調整後、使用することが望ましい。場合によっては、化合物が一部析出して懸濁液となる場合もあるが、適当な懸濁化剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等)を添加して使用することが可能である。また、これにアルギン酸ソーダ、ヒアルロン酸ソーダ、ヒドロキシプロピルセルロース等を加えることにより粘性を持たせ滞留時間を延長させることができる。本発明の製剤における化合物(I)の配合量は、化合物(I)の活性及び治療に必要な量に応じて選択すればよいが、単位投与組成物中には通常薬用量あるいはバイオアベイラビリティが 100% でないこと即ち、投与された化合物が完全に吸収される訳ではないことを考慮して、多めに配合することが好ましい。また、例えば液剤、エアロゾル又は他の投与形態で同一容器から複数回の投与を行う場合には、一回あたりの投与量が通常薬用量あるいはそれよりも多めに投与

できるようにすることが好ましい。また、投与量は、家畜等の温血動物の種又は体重によって異なることは注意すべきである。本発明の製剤の保存は未使用の状態では常温又は冷所に保存されるが、好ましくは冷所である。ここでいう常温あるいは冷所とは日本薬局方において定義されるものである。同一容器から複数回投与されるような場合には投与時の汚染を避ける工夫、例えば体液の容器内への逆流を防止するような工夫が必要であるが、更に冷所保存をすることが好ましい。また、容器内での雑菌の繁殖を防止するため、製薬上許容される防腐剤、抗菌剤等が添加されてもよい。

【0039】かくして得られる優れたNa-H交換阻害作用を有する化合物(I)を含有する本発明の経鼻剤は、毒性が低く、安定性にも優れているので、医薬として安全に投与することができ、動物とりわけ哺乳動物(例えばヒト、サル、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等)に対して、優れたNa-H交換阻害作用及びそれに基づく細胞機能障害改善作用・細胞保護作用(特に心筋に対して)を示し、虚血性疾患(例えば心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患等)、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大、高血圧及びそれに伴う組織障害、虚血性脳疾患(例えば脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に伴う脳障害等)等の予防治療剤(好ましくは、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大等の予防治療剤、更に好ましくは心筋梗塞等の虚血性心疾患等の予防治療剤、心不全等の予防治療剤)として有用である。ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞の予後の治療が含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制あるいは重症化抑制等も含まれる。

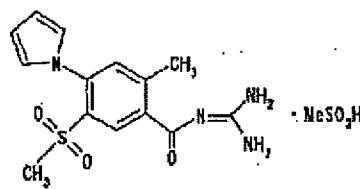
【0040】本発明の経鼻剤の投与量は、投与対象、症状等によっても異なるが、心筋梗塞の患者(体重約60*

Hbo-642



【化25】

END-96785(YM-103)



【化26】

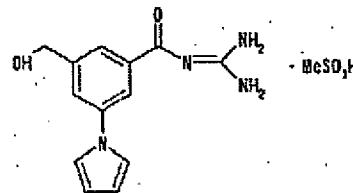
* kgの成人)に経鼻投与する場合、通常1回量として、化合物(I)として約0.005ないし約10mg/kg、好ましくは約0.01ないし約5mg/kg、更に好ましくは約0.2ないし約3mg/kg程度(約0.3ないし約600mg/人、好ましくは約0.6ないし約300mg/人、更に好ましくは約1.2ないし約180mg/人)であり、これらを症状等に応じて1日約1ないし約3回程度投与するのが望ましい。疾患の急性の発症の場合は、例えば心筋梗塞発症直後は、より高投与量及び特に高頻度の投与、例えば1日当たり4回の投与が必要な場合がある。

【0041】本発明の経鼻剤を粉末として製剤化する場合には、上記の方法に従って得られた粉末を既存のカプセル(例えばゼラチン2号カプセル、ヒドロキシプロピルセルロース2号カプセル等)に1回投与分の所定量を充填し、既存の鼻腔内粉末噴霧器、例えばバブライザー(帝人)あるいはインサフレーター(ファイソンス)等を用いて、経鼻投与することが可能である。この場合の粉末製剤の人への投与量としては、約1ないし約300mg/人、好ましくは約10ないし約150mg/人、より好ましくは約30ないし約100mg/人である。溶液として製剤化する場合には、化合物(I)を水、生理食塩水等に溶解したもの、あるいは化合物(I)を含む製剤の真空乾燥物あるいは凍結乾燥物を水あるいは生理食塩水で溶解したものを噴霧器、任意の注入器で注入してもよい。この場合の溶液製剤の人への投与量は、約1ないし約200μl/人、好ましくは約10ないし約100μl/人、より好ましくは約30ないし約80μl/人である。

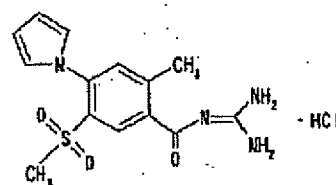
【0042】また、本発明の経鼻剤に含まれる有効成分としては、上記した化合物(I)以外に、Na-H交換阻害作用を有する下式化合物、MSI-1436等を適宜、適量用いることもできる。

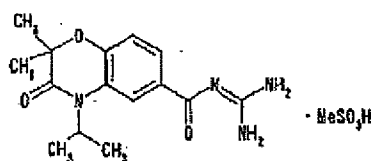
【化24】

FR-163888

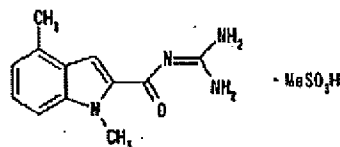


END B5131



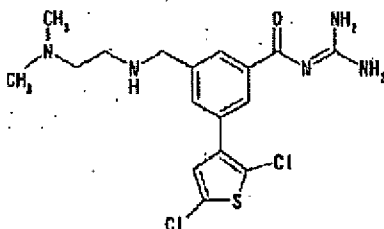
39
KB-R-9032

SM-20550

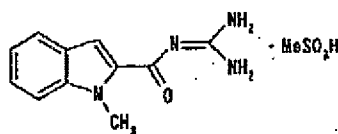


【化27】

FR-183998

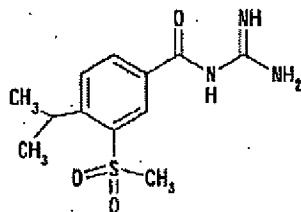


SM-20220

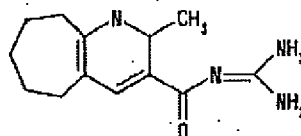


【化28】

DE-19712636記載の化合物



TY-12533



上記したNa-H交換阻害作用を有する各化合物と併用して投与することが可能な薬物としては、例えば、以下のものが挙げられるが、各薬物は、経口的に又は非経口的に（例えば、経鼻剤、注射剤、坐剤等として）投与してもよく、また、各薬物を一つの製剤に配合してもよいが、各薬物を薬理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、別々にあるいは同時に投与してもよい。薬物を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することもできるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。Na-H交換阻害作用を有する化合物との併用により、相乗効果が得られる薬物の例：

血栓溶解剤（例えばウロキナーゼ、アルテプラゼなど）；

抗血小板薬（例えばアスピリン、オザグレルナトリウム、塩酸チクロピジンなど）；

抗凝固薬（例えばヘパリン、ワルファリン、アルガトロバンなど）；

強心薬（例えば塩酸ドパミン、塩酸ドブタミン等のカテコラミン製剤やジゴキシン等のジギタリス製剤など）；

冠血管拡張薬（例えばニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニコランジル等の亜硝酸薬、ニフェジピン等のCa拮抗薬あるいはジビリダモールなど）；

再狭窄予防薬（例えばトラニラストなど）；

高脂血症治療薬（例えばクロフィブラート、プロブコール、セリバスタチンナトリウムなど）；

抗不整脈薬（例えばジソピラミド、リドカイン、塩酸プロカインアミド等のクラスI抗不整脈薬、塩酸アミオダロン、塩酸ソタロール等のクラスIII抗不整脈薬、塩酸プロプラノロール等のβブロッカーあるいは塩酸ベラパミル等のCa拮抗薬など）；

血圧降下剤（例えばカプトプリル、マレイン酸エナラプリル、デラプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カンデサルタン・シレキセチル、ロサルタンカリウム等のアンジオテンシン受容体拮抗薬、フロセミド、スピロラクトン等の利尿薬、アムロジピン、塩酸マニジピン、塩酸ジルチアゼム等のCa拮抗薬、アテノロール、メトプロロール等のβブロッカーあるいはブラゾシン等のαブロッカーなど）；

40 など

【0043】化合物(I)に含まれる光学活性体である新規な(S)-(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン又はその塩、及び(S)-(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン又はその塩は、前記の通り優れたNa-H交換阻害作用を有し、毒性が低く、安定性にも優れているので、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される担体、賦形剤、希釈剤と適宜、適量混

50

合し、粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤等の医薬組成物としても経口的又は非経口的に安全に投与することができるが、なかでも、非経口投与剤（口腔内吸収剤も含む）が好ましく、とりわけ経鼻剤として有用である。該医薬組成物は、動物とりわけ哺乳動物（例えばヒト、サル、ブタ、イヌ、ネコ、ウサギ、モルモット、ラット、マウス等）に対して、優れたNa-H交換阻害作用及びそれに基づく細胞機能障害改善作用・細胞保護作用（特に心筋に対して）を示し、虚血性疾患（例えば心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患等）、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大、高血圧及びそれに伴う組織障害、虚血性脳疾患（例えば脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に伴う脳障害等）等の予防治療剤（好ましくは、心筋梗塞及びそれに伴う機能不全、不安定狭心症等の虚血性心疾患、PTCA後の再狭窄、不整脈、心不全、心肥大等の予防治療剤、更に好ましくは心筋梗塞等の虚血性心疾患等の予防治療剤、心不全等の予防治療剤）として有用である。ここで、心不全の予防という概念には、心筋梗塞の予後の治療が含まれ、また、心不全の治療という概念には、心不全の進展抑制あるいは重症化抑制等も含まれる。

【0044】該医薬組成物は自体公知の方法に従って製剤化することができ、医薬組成物に含まれる（S）-（-）-7-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩、又は（S）-（-）-7-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩の含有割合は、約0.01ないし約20%（W/W）である。

【0045】該医薬組成物の非経口投与は、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法等を含むものである。注射用調剤、例えば、無菌注射用水性懸濁物あるいは油性懸濁物は、適当な分散化剤又は湿化剤及び懸濁化剤を用いて当該分野で知られた方法で調製される。その無菌注射用調剤は、また、例えば水溶液等の非毒性の非経口投与することのできる希釈剤あるいは溶剤中の無菌の注射のできる溶液又は懸濁液であってよい。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、水、リンゲル液、等張食塩液等が挙げられる。更に、通常溶剤又は懸濁化溶媒として無菌の不揮発性油も用いられうる。このためには、いかなる不揮発性油も脂肪酸も使用でき、天然あるいは合成あるいは半合成の脂肪性油又は脂肪酸、そして天然あるいは合成あるいは半合成のモノあるいはジあるいはトリグリセリド類も含められる。

【0046】該医薬組成物の直腸投与用の坐剤は、その薬物と適当な非刺激性の補形剤、例えば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であ

るが腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものと混合して製造されることができる。

【0047】該医薬組成物の経口投与用の固形投与剤型としては、粉剤、顆粒剤、錠剤、ビル剤、カプセル剤等の上記したもののが挙げられる。そのような剤型において、活性成分化合物は、少なくとも一つの添加物、例えば、ショ糖、乳糖、セルロース糖、マンニトール、マルチトール、デキストラン、デンプン類、寒天、アルギネート類、キチン類、キトサン類、ペクチン類、トラガントガム類、アラビアゴム類、ゼラチン類、コラーゲン類、カゼイン、アルブミン、合成又は半合成のポリマー類又はグリセリド類と混合することができる。そのような剤型物はまた、通常の如く、さらなる添加物を含むことができ、例えば不活性希釈剤、マグネシウムステアレート等の滑沢剤、バラベン類、ソルビン酸等の保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システイン等の抗酸化剤、崩壊剤、結合化剤、増粘剤、緩衝化剤、甘味付与剤、フレーバー付与剤、パーフューム剤等が挙げられる。錠剤及びビル剤は更にエンテリックコーティングされて製造されることもできる。経口投与用の液剤は、医薬として許容されるエマルジョン剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、溶液剤等が挙げられ、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、例えば水を含んでいてよい。

【0048】該医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、症状によっても異なるが、心筋梗塞の患者（体重約60kgの成人）に経口投与する場合、通常1回量として、（S）-（-）-7-（5-フルオロ-2-メチルフェニル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩、及び（S）-（-）-7-（2-クロロ-5-フルオロフェニル）-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン又はその塩として約0.005ないし約10mg/kg、好ましくは約0.01ないし約5mg/kg、更に好ましくは、約0.2ないし約1mg/kg程度（約0.3ないし約600mg/人、好ましくは約0.6ないし約300mg/人、更に好ましくは約12ないし約60mg/人）であり、これらの服用量を症状に応じて1日約1ないし約3回程度投与するのが望ましい。疾患の急性の発症の場合は、例えば心筋梗塞発症直後は、より高投与量及び特に高頻度の投与、例えば1日当たり4回の投与が必要な場合がある。特に例えば集中治療中の心筋梗塞患者の場合、静脈内投与には1日当たり約100mg/人を要する場合がある。

【0049】

【発明の実施の形態】以下に、本発明を参考例、実施例、製剤例及び実験例を示して更に詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。また、本明細書中の室温は0ないし25℃を示し、各記号は次の意味を示す。

mp: 融点(melting point)
 s: シングレット(singlet)
 d: ダブルレット(doublet)
 t: トリプレット(triplet)
 dd: ダブル ダブルレット(double doublet)
 ddd: ダブル ダブル ダブルレット(double double doublet)
 q: カルテット(quartet)
 m: マルチプレット(multiplet)
 br: broad
 CDCl₃: 重クロロホルム
 CD₃OD: 重メタノール
 DMSO: ジメチルスルホキシド
 DCC: ジシクロヘキシルカルボジイミド
 WSC: 水溶性カルボジイミド
 【0050】

【実施例】参考例1

2-クロロベンズアルデヒド (70.3 g) をアセトン (294 ml) と水酸化ナトリウム (22.0 g) 水溶液 (1.4 l) の混液に加え、室温で5時間攪拌した。過剰のアセトンを減圧下留去し、残さに酢酸エチル (1.4 l) を加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、酢酸エチルを減圧下留去して、粗2-クロロベンザルアセトン (94.6 g) を黄色油状物として得た。この油状物を更に精製することなく、次の反応に用いた。20 % ナトリウムエトキシドエタノール溶液 (170.1 g) に室温でマロン酸ジエチル (80.1 g) を加え (すぐに析出物あり)、ついで、粗2-クロロベンザルアセトン (94.6 g) エタノール (40 ml) 溶液を加えた。反応混合液を90 °Cで2時間加熱攪拌し、空冷後、氷冷 (1時間) した。析出物を濾取し、酢酸エチル、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、粗6-(2-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-シクロヘキセン-1-カルボン酸エチルエステルモノナトリウム塩 (151.0 g) を淡黄色粉末として得た。この粉末に2 M水酸化ナトリウム (350 ml) を加え、100 °Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、2.5 M硫酸 (350 ml) を15分に加え、100 °Cで2時間加熱攪拌した。空冷後、酢酸エチル (1.4 l) を加え抽出した。酢酸エチル層を食塩水で洗浄し、乾燥 (無水硫酸マグネシウム) 後、酢酸エチルを減圧下留去した。析出結晶を酢酸エチル-イソプロピルエーテル (1:4)、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサ-1,3-ジオン (82.1 g) を無色結晶として得た。
 mp. 157-158 °C.

【0051】参考例2

5-(2-クロロフェニル)-1,3-シクロヘキサジジオン (1.1 g)、1-アミノ-2-ブチン塩酸塩 (0.5 g)、モレキュラーシーブス 4A (2 g)、テトラヒドロフラン (20 ml) の混合物にトリエチルアミン (0.48 g) を加え、室温で1時間かき混ぜ、次いで12時間加熱還流した。冷却後不溶物をろ

別し、減圧下溶媒を留去した。残渣を4時間、220 °Cでかき混ぜた。酢酸エチル、炭酸水素ナトリウム水を加え、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/hexane) に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して無色結晶として7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.20 g) を得た。

mp. 97 - 98 °C.

10 ¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.71 (3H, s), 2.84 (1H, dd, J = 13, 16 Hz), 3.02 (1H, ddd, J = 2, 4, 16 Hz), 3.30 (1H, dd, J = 12, 17 Hz), 3.48 (1H, ddd, J = 2, 4, 17 Hz), 3.88 - 4.07 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 5 Hz), 7.16 - 7.34 (4H, m), 8.50 (1H, d, J = 5 Hz).

【0052】参考例3

5-(2-クロロフェニル)シクロヘキサ-1,3-ジオン (2.5 g)、酢酸アンモニウム (2.6 g) のエタノール (50 ml) 溶液を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去して炭酸水素ナトリウム水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、淡黄色結晶として1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン (2.2 g) を得た。

mp. 199 °C (分解).

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.44 - 2.72 (4H, m), 3.77 - 3.97 (1H, m), 4.68 (2H, br), 5.35 (1H, s), 7.15 - 7.43 (4H, m).

【0053】参考例4

30 1-アミノ-5-(2-クロロフェニル)シクロヘキセン-3-オン (2.7 g) のエタノール (50 ml)、トルエン (150 ml) 溶液にアセチルアセトアルデヒドジメチルアセタール (4.0 g)、85%水酸化カリウム (0.67 g) を加え、加熱還流した。30分間隔で85%水酸化カリウム (0.14 g) を3回加え、その後、更に1時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc-hexane) に付し結晶として7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (2.5 g) を得た。融点、NMRデータは参考例2で得た化合物と一致した。

【0054】実施例1 (化合物Aの製造)

7-(2-クロロフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン (0.20g)、アミノグアニジン塩酸塩 (0.085g)、濃塩酸 (0.11 ml)、水 (0.11 ml)、エタノール (20 ml) の混合物を6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし酢酸エチルで洗浄し、減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル-エタノールから再結晶して7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物A) (0.21

q)を無色結晶として得た。

mp. 204 °C (分解)。

元素分析値 $C_{17}H_{18}N_2Cl \cdot 2HCl \cdot 0.8H_2O$ として

Calcd. C, 49.18; H, 5.24; N, 16.87.

Found C, 49.46; H, 5.10; N, 16.88.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.65 - 3.00 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.15 - 3.78 (4H, m), 7.2 - 8.2 (4H, br), 7.28 - 7.53 (3H, m), 7.58 - 7.66 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 6 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6 Hz), 11.45 (1H, s).

【0055】実施例2 (化合物Bの製造)

(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(123.9 g)をメタノール(1200 ml)に懸濁して28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(119.2 ml)を滴下した。50 °Cで30分間かき混ぜた。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加えて結晶をろ取した。結晶を水で洗い、乾燥して、無色結晶として(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(109.3 g)を得た。(±)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(109.3 g)のイソプロピルアルコール(700 ml)溶液にL-ピログルタミン酸(10 g)のイソプロピルアルコール(150 ml)溶液を50 °Cで1.5時間かけて滴下した。50 °Cで1時間、室温で2日攪拌した。結晶をろ取し、イソプロピルアルコールで洗い、(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンL-ピログルタミン酸塩(55.5 g, 88%ee)を得た。エタノールで再結晶し、L-ピログルタミン酸塩(44.3 g, 97%ee)を得た。得られた塩の結晶をメタノール(500 ml)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(10.9 ml)を加えた。50 °Cで30分間かき混ぜ、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥して(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(38.9 g)を得た。(この化合物は、X線結晶構造解析により、絶対配置がS体であることが確認された。)

これを、エタノール(400 ml)に溶かし、メタンスルホン酸(21.1 g)を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して(-)-7-(2-クロロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物B)(46.8 g, 99.2%ee)を得た。

mp. 194-195 °C.

$[\alpha]_D$ -56.9° (c=1, MeOH)

元素分析値 $C_{17}H_{18}N_2Cl \cdot 2MeSO_3H$ として

Calcd. C, 43.88; H, 5.04; N, 13.47; Cl, 6.82.

Found C, 43.67; H, 4.90; N, 13.18; Cl, 6.76.

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.40 (6H, s), 2.78 (1H, dd, J = 12, 18 Hz), 2.89 (3H, s), 3.08 - 3.32 (2H, m), 3.44 - 3.80 (2H, m), 7.2 - 8.1 (4H, br), 7.31 - 7.

56 (3H, m), 7.58 - 7.66 (1H, m), 7.86 (1H, d, J = 6 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6 Hz), 10.77 (1H, s).

【0056】参考例5

2-ブromo-4-フルオロトルエン(16.0 g)の無水テトラヒドロフラン溶液に-78 °Cで1.6Mブチルリチウムヘキサン溶液(55.5 ml)を滴下した。同温で30分かき混ぜ、ジメチルホルムアミド(6.8 g)のテトラヒドロフラン(20 ml)溶液を滴下した。0 °Cまで自然に昇温させ、反応液に氷水を加えた。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し油状物として5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒド(11.5 g)を得た。アセトン(80 ml)と水酸化ナトリウム(3.7 g)、水(100 ml)の混液に室温で5-フルオロ-2-メチルベンツアルデヒド(11.5 g)のアセトン(30 ml)溶液を滴下し、同温で1時間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.4 g)を得た。20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(29.7 g)に0 °Cでマロン酸ジエチル(14.0 g)を加え、ついで、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.4 g)を少量ずつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱攪拌した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(46 ml)を加え、1時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(46 ml)を10分かけて加え、30分間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取し、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(8.6 g)を無色結晶として得た。

mp. 175-176 °C.

1H -NMR(CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s), 2.27-2.56 (4H, m), 2.5-4.3 (1H, br), 3.44-3.63 (1H, m), 5.55 (1H, s), 6.77-7.01 (2H, m), 7.09-7.17 (1H, m).

【0057】参考例6

5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキサン-1,3-ジオン(3.0 g)、酢酸アンモニウム(3.1 g)のエタノール(50 ml)溶液を14時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、水、飽和食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して、1-アミノ-5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)シクロヘキセン-3-オンを得た。これをエタノール(70 ml)、トルエン(120 ml)に溶かし、3-オキソブチルア

ルデヒドジメチルアセタール(4.1g)、粉末状水酸化カリウム(0.57g)を加え加熱還流した。30分後に粉末状水酸化カリウム(0.12g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム(0.12g)と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(0.33g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(0.12g)を加え、その後、同温で2時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.5g)を得た。

mp. 113-114°C.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.33 (3H, s), 2.71 (3H, s), 2.78-2.98 (2H, m), 3.24 (1H, dd, J=11, 16Hz), 3.28-3.44 (1H, m), 3.55-3.74 (1H, m), 6.82-7.04 (2H, m), 7.12 (1H, d, J=5Hz), 7.07-7.22 (2H, m), 8.50 (1H, d, J=5Hz).

[0058] 実施例3 (化合物Cの製造)

7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.1g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.54g)のエタノール(30ml)溶液に濃塩酸(1.0ml)と水(1.0ml)を加え6時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、酢酸エチルで洗った。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶かし1N塩酸(10ml)を加えて濃縮し、析出した結晶をエタノールから再結晶して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物C)(1.4g)を無色結晶として得た。

mp. 202-205°C.

元素分析値 C₁₈H₁₈N₅F · 2HCl · 0.5H₂Oとして

Calcd. C, 53.08; H, 5.69;

N, 17.19.

Found C, 53.33; H, 5.87;

N, 16.94.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.31 (3H, s), 2.72-3.03 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.13-3.57 (4H, m), 6.93-7.06 (1H, m), 7.17-7.4 (2H,

m), 7.5-8.4 (4H, br), 7.85 (1H, d, J=6Hz), 8.65 (1H, d, J=6Hz), 11.39 (1H, s).

[0059] 実施例4 (化合物D, E, Fの製造)

(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(43.8g)をメタノール(300ml)に懸濁させて28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(53.1g)を滴下した。減圧下濃縮し、残渣を水で洗って乾燥し、(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(33.0g)を得た。(±)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン(2.0g)のエタノール(25ml)溶液にD-ピログルタミン酸(0.79g)を80°Cで加え、均一な溶液とした。徐々に室温に戻し、同温で14時間攪拌した。析出した結晶をろ取り、エタノールから再結晶して、(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンD-ピログルタミン酸塩(1.2g)を得た。この結晶をメタノール(20ml)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(0.24g)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥し、フリー体(0.43g)を得た。これをエタノール(15ml)に溶かし、メタンスルホン酸(0.24g)を加えた。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物D)(0.5g, 9.7% ee)を得た。

mp. 202-204°C.

[α]_D²⁰ -61.4° (c=1, MeOH)

元素分析値 C₁₈H₁₈FN₅ · 2MeSO₃Hとして

Calcd. C, 46.41; H, 5.45;

N, 13.51.

Found C, 46.28; H, 5.30;

N, 13.51.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.30 (3H, s), 2.35 (6H, s), 2.62-2.95 (1H, m), 2.86 (3H, s), 2.99-3.24 (2H, m), 3.3-3.6 (2H, m), 6.96-7.11 (1H, m), 7.19-7.42 (2H, m), 7.7 (4H, br), 7.81 (1H, d, J=5Hz), 8.65 (1H, d, J=5Hz), 10.68 (1H, s).

(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-

テトラヒドロキノリン (1.5 g) のエタノール (20 ml) 溶液に濃塩酸 (1.2 ml) を加え濃縮した。得られた結晶をエタノール-水の混合溶媒から再結晶して、(-)-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩 (化合物E)

(0.96 g, 99.3 % ee) を得た。(この化合物は、X線結晶構造解析により、絶対配置がS体であることが確認された。)

mp. 192-198°C.

元素分析値 $C_{18}H_{20}FN_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ として

Calcd. C, 51.93; H, 5.81;

N, 16.82.

Found C, 51.94; H, 5.84;

N, 16.74.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.31 (3H, s), 2.66-3.03 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.12-3.6 (4H, m), 6.94-7.06 (1H, m), 7.16-7.37 (2H, m), 7.4-8.3 (4H, br), 7.85 (1H, d, $J=6$ Hz), 8.64 (1H, d, $J=6$ Hz), 11.41 (1H, s).

D-ピログルタミン酸で分割した母液と洗液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (0.22 g) を加え、濃縮後、水で洗い (+) -異性体リッチな結晶

(1.1 g) を得た。これをエタノール (10 ml) に

溶かし、L-ピログルタミン酸 (0.42 g) を80°C

で加え、均一な溶液とした。徐々に室温に戻し、室温で

14時間攪拌した。析出した結晶を取り、エタノール

で洗い (+) -7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グ

アニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロキノリンL-ピログルタミン酸塩

(1.1 g) を得た。この結晶をメタノール (15 ml)

に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール

溶液 (0.47 g) を加え、減圧下溶媒を留去した。残渣

を水で洗い乾燥して、フリー体 (0.77 g) を得

た。これをエタノール (20 ml) に溶かし、メタンス

ルホン酸 (0.47 g) を加えた。溶媒を減圧下留去

し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、(+)

-7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グ

アニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラ

ヒドロキノリンメタンスルホン酸塩 (化合物F) (1.

1 g, 99.4 % ee) を得た。

mp. 202-204°C.

$[\alpha]_D^{25} +60.5$ (c=1, MeOH)

元素分析値 $C_{18}H_{20}FN_3 \cdot 2MeSO_3H$ として

Calcd. C, 46.41; H, 5.45;

N, 13.51.

Found C, 46.27; H, 5.30; N, 13.48.

1H -NMR (DMSO- d_6) は化合物Dと一致した。

【0060】実施例5 (化合物Gの製造)

2-クロロ-5-フルオロトルエン (5.0 g) の無水

酢酸 (40 ml) 溶液に氷冷下濃硫酸 (40 ml) を滴

下した。続いて、無水クロム酸 (9.3 g) の無水酢酸

(40 ml) 溶液を2時間かけて滴下した。同温で1時

間かき混ぜ、氷水に加えた。ジエチルエーテルで抽出

し、有機層を炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次

洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去

し、残渣をテトラヒドロフラン (10 ml) に溶かし、

水 (4 ml)、濃硫酸 (4 ml) を加えて30分100

°Cに加熱攪拌した。空冷後、反応液を酢酸エチルで抽出

し、有機層を炭酸ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次

洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去

し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

し、2-クロロ-5-フルオロベンツアルデヒド (1.

6 g) を得た。同様の反応を繰り返し、2-クロロ-5-

フルオロベンツアルデヒド (1.2 g) を得た。水酸

化ナトリウム (0.78 g) を水 (55 ml) に溶か

し、アセトン (55 ml)、ついで2-クロロ-5-フ

ルオロベンツアルデヒド (2.8 g) のアセトン (10

ml) 溶液を滴下した。反応液を室温で2時間攪拌し

た。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮し

て、4-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-

ブテン-2-オン (0.24 g) を得た。20%ナトリ

ウムエトキシドエタノール溶液 (0.43 g) に室温で

マロン酸ジエチル (0.2 g) を加え、ついで、4-

(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-3-ブテン-

2-オン (0.24 g) を0°Cで少量づつ加えた。反応

混合液を室温で30分かき混ぜ、2時間加熱還流した。

空冷後、溶媒を留去し、残渣を水に溶かし、水層を酢酸

エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム (0.

7 ml) を加え、2時間加熱還流した。空冷後、2.5

M硫酸 (0.7 ml) を加え、15分間加熱還流した。

酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗

浄した。硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒を留

去し、5-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)シク

ロヘキサン-1, 3-ジオン (0.17 g) を油状物と

して得た。5-(5-クロロ-2-フルオロフェニル)

シクロヘキサン-1, 3-ジオン (0.17 g)、酢酸

アンモニウム (0.18 g) のエタノール (10 ml)

溶液を12時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、酢

酸エチルを加え、有機層を炭酸ナトリウム水、水、飽和

食塩水で順次洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧

下溶媒を留去し、残渣をエタノール (3.5 ml)、ト

ルエン (6 ml) に溶かし、3-オキソブチルアルデヒ

ドジメチルアセタール (0.21 g)、粉末状水酸化カリ

ウム (34 mg) を加え加熱還流した。30分後に粉

末状水酸化カリウム (7 mg)、1時間後に粉末状水酸

化カリウム (7 mg) と3-オキソブチルアルデヒドジ

メチルアセタール(17mg)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(7mg)を加え、その後、同温で2時間攪拌した。冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンを得た。7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オンのエタノール(10ml)溶液に、アミノグアニジン塩酸塩(0.041g)、濃塩酸(0.078ml)、水(0.078ml)を加え、混合物を4時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、水を加え、水層を酢酸エチルで洗浄した。水層に炭酸水素ナトリウム水を加えてアルカリ性にして酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥して減圧下濃縮した。残渣を1N塩酸(1ml)に溶かし、濃縮した。得られた結晶をエタノール-酢酸エチルから再結晶して、7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物G)(0.05g)を無色結晶として得た。

mp. 268°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.76-3.05 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.13-3.75 (4H, m), 7.0-8.4 (4H, br), 7.2-7.34 (1H, m), 7.52-7.66 (2H, m), 7.76 (1H, d, J=6Hz), 8.6 (1H, d, J=6Hz), 11.36 (1H, s)。

【0061】実施例6 (化合物H, I, Jの製造)

(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(8.8g)をメタノール(100ml)に懸濁させて28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(8.9g)を滴下した。減圧下濃縮し、残渣を水で洗って乾燥して、(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(7.1g)を得た。(±)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(7.1g)のエタノール(85ml)溶液にL-ピログルタミン酸(2.72g)を加え、加熱して均一な溶液とした。徐々に室温に戻し、室温で14時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノールで洗い、(+)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ

キノリンL-ピログルタミン酸塩(4.1g)を得た。この結晶をメタノール(50ml)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.7g)を加え、減圧下溶媒を留去した。得られた結晶を水で洗い乾燥し、結晶(3.1g)を得た。これをエタノール(20ml)に溶かし、メタンスルホン酸(1.8g)を加えた。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、(+)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物H)(3.6g, 99.3% ee)を得た。

mp. 209-212°C。

[α]_D +57.2° (c=1, MeOH)

元素分析値 C₁₇H₁₇ClFN₃ · 2MeSO₃Hとして
Calcd. C, 42.42; H, 4.68;
N, 13.02。

Found C, 42.43; H, 4.68;
N, 13.13。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.43 (6H, s), 2.73-2.92 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.06-3.31 (2H, m), 3.37-3.79 (2H, m), 7.0-8.6 (4H, br), 7.14-7.26 (1H, m), 7.48-7.62 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=6Hz), 8.68 (1H, d, J=6Hz), 10.86 (1H, s)。

L-ピログルタミン酸で分割した母液と洗液に28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(2.6g)を加え、濃縮後、水で洗い、(-)-異性体リッチな結晶(3.7g)を得た。これをエタノール(30ml)に溶かし、D-ピログルタミン酸(1.4g)のエタノール(10ml)溶液を80°Cで加えた。徐々に室温に戻し、室温で14時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、エタノールで洗い、(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンD-ピログルタミン酸塩(4.0g)を得た。この結晶をメタノール(40ml)に懸濁し、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(1.6g)を加え、減圧下溶媒を留去し他。残渣を水で洗い、乾燥して、(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(2.9g)を得た。(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(1.7g)をエタノール(30ml)に溶かし、メタンスルホン酸(0.97g)を加えた。溶媒を減圧下留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、(-)-7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジ

ノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリンメタンスルホン酸塩(化合物I)(2.3g, 99.5% ee)を得た。

mp. 206-209°C.

$[\alpha]_D^{25}$ -58.2° (c=1, MeOH)

元素分析値 $C_{11}H_{11}ClFN_3 \cdot 2MeSO_3H$ として
Calcd. C, 42.42; H, 4.68;

N, 13.02.

Found C, 42.34; H, 4.67;

N, 13.06.

1H -NMR (DMSO- d_6) は化合物Hと一致した。

(-) -7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン(1.2g)のエタノール(20ml)溶液に濃塩酸(0.76ml)を加え濃縮した。得られた結晶をエタノール-水の混合溶媒から再結晶して、(-) -7-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物J)(1.3g, 99.4% ee)を得た。(この化合物は、X線結晶構造解析により、絶対配置がS体であることが確認された。)

mp. 194-197°C.

$[\alpha]_D^{25}$ -71.2° (c=1, MeOH)

元素分析値 $C_{11}H_{11}FN_3 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ として

Calcd. C, 47.74; H, 4.71;

N, 16.37.

Found C, 47.56; H, 4.97;

N, 16.56.

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.75-3.02 (1H, m), 2.90 (3H, s), 3.15-3.32 (1H, m), 3.36-3.83 (2H, m), 6.13-7.28 (1H, m), 7.48-7.60 (2H, m), 7.92 (4H, br), 7.85 (1H, d, J=6Hz), 8.65 (1H, d, J=6Hz), 11.53 (1H, s).

【0062】参考例7

アセトン(45ml)と水酸化ナトリウム(3.1g)、水(230ml)の混液に室温で2, 5-ジフルオロベンツアルデヒド(10.0g)のアセトン(10ml)溶液を加え、同温で30分間攪拌した。アセトンを減圧下留去し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧下濃縮して、4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.8g)を得た。20%ナトリウムエトキシドエタノール溶液(27.7g)に室温でマロン酸ジエチル(13.0g)を加え、ついで、4-(2, 5-ジフルオロフェニル)-3-ブテン-2-オン(13.8g)を少量づつ加えた。反応混合液を室温で30分かき混ぜ、2

時間加熱攪拌した。空冷後、溶媒を留去し、残渣に水を加え、水層を酢酸エチルで洗って濃縮した。2M水酸化ナトリウム(42ml)を加え、2時間加熱還流した。空冷後、2.5M硫酸(42ml)を10分かけて加え、3時間加熱還流した。空冷後、析出した結晶をろ取り、水、イソプロピルエーテルで順次洗浄して、5-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(11.6g)を無色結晶として得た。

mp. 176°C (分解).

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.0-3.0 (4H, m), 3.43-3.64 (1H, m), 5.31 (1H, s), 7.04-7.37 (4H, m), 11.26 (1H, br).

【0063】参考例8

5-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-1, 3-ジオン(4.0g)、酢酸アンモニウム(4.1g)のエタノール(60ml)溶液を12時間加熱還流した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣を水で洗い乾燥して、1-アミノ-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-3-オン(3.7g)を得た。

1-アミノ-5-(2, 5-ジフルオロフェニル)シクロヘキサン-3-オン(3.7g)、3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(5.5g)、トルエン(120ml)、エタノール(70ml)の混合物を115°Cで攪拌しながら粉末状水酸化カリウム(0.77g)を加えた。30分後に粉末状水酸化カリウム(0.16g)、1時間後に粉末状水酸化カリウム(0.16g)と3-オキソブチルアルデヒドジメチルアセタール(0.44g)、1時間30分後に粉末状水酸化カリウム(0.16g)を加え、その後、同温で5時間攪拌した。

冷却後、減圧下溶媒を留去し、酢酸エチルを加えた。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウム上乾燥した。減圧下酢酸エチルを留去し、残渣をシリカゲルカラム(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、得られた結晶を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、7-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン(2.3g)を得た。

mp. 75-76°C.

1H -NMR (CDCl $_3$) δ : 2.70 (3H, s), 2.86 (1H, dd, J=12, 16Hz), 2.99 (1H, ddd, J=2, 5, 16Hz), 3.33 (1H, dd, J=11, 17Hz), 3.37-3.53 (1H, m), 3.66-3.89 (1H, m), 6.88-7.24 (3H, m), 7.11 (1H, d, J=5Hz), 8.50 (1H, d, J=5Hz).

【0064】実施例7 (化合物Kの製造)

7-(2, 5-ジフルオロフェニル)-4-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-5-オン

(1.2 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.58 g)のエタノール(30 ml)溶液に濃塩酸(1.1 ml)、水(1.1 ml)を加え14時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、得られた結晶をエタノールから再結晶して、7-(2,5-ジフルオロフェニル)-5-グアニジノイミノ-4-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物K)(1.6 g)を無色結晶として得た。

mp. 290°C (分解)。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.6-3.0 (3H, m), 2.87 (3H, s), 3.14-3.72 (4H, m), 7.12-7.38 (2H, m), 7.42-7.56 (1H, m), 7.6-8.4 (4H, br), 7.83 (1H, d, J=6 Hz), 8.64 (1H, d, J=6 Hz), 11.58 (1H, s)。

【0065】参考例9

5-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-シクロヘキサン-1,3-ジオン(1.5 g)、酢酸アンモニウム(1.6 g)のブタノール(30 ml)の混合物にアセチルアセトン(2.0 g)を加え、3日間加熱還流した。減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸水素ナトリウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)に付し、油状物として7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.2 g)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (3H, s), 2.54 (3H, s), 2.67 (3H, s), 2.75-3.0 (2H, m), 3.12-3.43 (H, m), 3.54-3.78 (1H, m), 6.92 (1H, s), 6.82-7.09 (3H, m), 7.10-7.23 (1H, m)。

【0066】実施例8 (化合物Lの製造)

7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-5-オン(1.1 g)、アミノグアニジン塩酸塩(0.52 g)のエタノール(30 ml)溶液に濃塩酸(1.0 ml)、水(1.0 ml)を加え12時間加熱還流した。減圧下濃縮し、残渣をエタノールから再結晶して、7-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-5-グアニジノイミノ-2,4-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン塩酸塩(化合物L)(1.25 g)を無色結晶として得た。

mp. 201-203°C。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.3 (3H, s), 2.6-3.0 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.0-4.0 (4H, m), 6.97-7.12 (1H, m), 7.18-

7.45 (2H, m), 7.5-8.4 (4H, br), 7.72 (1H, s), 11.32 (1H, s)。

【0067】製剤例1

実施例2で合成した化合物B 70 mgを蒸留水7 mlに溶解した。炭酸カルシウム(平均粒子径38 μm) 195 mgに上記溶液0.5 mlを添加し、更に蒸留水0.5 mlを添加して凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例2

実施例2で合成した化合物B 33 mgを蒸留水3.3 mlに溶解した。炭酸カルシウム(平均粒子径38 μm) 190 mgに上記溶液1 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例3

実施例2で合成した化合物B 33 mgを蒸留水3.3 mlに溶解した。炭酸カルシウム(平均粒子径38 μm) 180 mgに上記溶液2 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例4

実施例2で合成した化合物B 70 mgを蒸留水7 mlに溶解した。炭酸カルシウム(平均粒子径38 μm) 240 mgに上記溶液6 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例5

実施例2で合成した化合物B 12.5 mgを5%マンニトール水溶液0.5 mlに溶解し、溶液製剤を得た。

製剤例6

実施例2で合成した化合物B 25 mgを5%マンニトール水溶液0.5 mlに溶解し、溶液製剤を得た。

製剤例7

実施例2で合成した化合物B 30 mgを蒸留水3 mlに溶解した。ヒドロキシアパタイト(太平化学産業製 HAP 100) 180 mgに上記溶液2 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例8

実施例2で合成した化合物B 30 mgを蒸留水3 mlに溶解した。結晶セルロース(旭化成工業製 アビスル) 180 mgに上記溶液2 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

製剤例9

実施例2で合成した化合物B 30 mgを蒸留水3 mlに溶解した。ヒドロキシプロピルセルロース(日本曹達製) 180 mgに上記溶液2 mlを添加し、凍結乾燥後に得られた粉末を乳糖にて混合し、製剤を得た。

比較例1

実施例2で合成した化合物B 9 mgを5%マンニトール水溶液4.5 mlに溶解し、溶液製剤を得た。

【0068】実施例1

(方法) SD系雄性ラット(8週齢)にエーテルで麻酔を施し、製剤例1ないし6の製剤をそれぞれラット左鼻腔内に投与した。化合物Bの投与量はそれぞれ0.75 mg/kg(製剤例1)、1.5 mg/kg(製剤例2)、3.0 mg/kg(製剤例3)、6.0 mg/kg(製剤例4)、1.5 mg/kg(製剤例5)、3.0 mg/kg(製剤例6)であった。製剤例1ないし4の製剤は約10 mgをポリエチレンチューブ(イントラメディック、PE90、ベクトンディッキンソン)に充填し、ポリエチレンチューブを鼻腔内に挿入し、2 ccの空気により噴霧した。製剤例5及び6の製剤はマイクロピペット(エクセルマイデジ8000、D-5、三光純薬)で20 µlを投与した。また、比較例1の製剤はラット大腿静脈より静脈内投与した(投与量1 mg/kg)。製剤投与後、経時的に尾静脈より採血し、化合物Bの血清中濃度を測定した。

(結果) 化合物Bの血清中濃度の時間推移を[図1]及び[図2]に示す。本発明の製剤例1ないし4、5及び6の製剤を経鼻投与すると、静脈内投与した場合と同様の時間推移を示すことがわかる。従って、経鼻剤とすることで化合物Bが速やかに生体内に吸収されることは明らかである。

実験例2

(方法) 化合物Bの薬効は下記に記すラット冠動脈閉塞・再灌流による心筋梗塞モデルにより評価した。Wistar系雄性ラット(11週齢)にベントバルビタールで麻酔を施し、人工呼吸下開胸した。心臓膜を切開後、*

* 心臓を露出させ、左冠動脈基始部を心筋ごと糸を通して。製剤例3の製剤約5.3 mg(化合物Bとして1.5 mg/kg)を実験例1と同様に、左鼻腔内に経鼻投与した。化合物Bを0.5%メチルセルロースに2 mg/mlの濃度で溶解して比較例とし、5 ml/kgの容量で経口投与した(化合物Bとして10 mg/kg)。経鼻投与5分後あるいは経口投与1時間後に冠動脈を閉塞した。1時間後に糸を緩めて血流を再開し閉胸した。覚醒下でケージに戻し翌日まで飼育した。24時間後に再びベントバルビタールで麻酔し、ヘパリン(1000 U/kg)を静脈内投与後心臓を摘出した。大動脈に逆行性にポリエチレンチューブを挿入し、生理食塩水で心臓の余分な血液を洗い流した。心筋に留置した糸を再び結紮し、虚血領域を求めるために1%エバンスブルーを灌流し正常領域を染色した。その後、左心室を垂直軸と平行に6分割し、1%トリフェニルテトラゾリウムクロライドで37℃10分間で壊死細胞以外を染色し、梗塞巣を秤量した。

(結果) 梗塞巣は虚血領域あたりの重量パーセントで示した。更に炭酸カルシウムのみを経鼻投与あるいは0.5%メチルセルロースのみを経口投与した場合の虚血領域あたりの梗塞巣の重量パーセントを100とした場合の製剤例3あるいは比較例をパーセントで示した。経鼻剤が経口投与と比較して低投与量にもかかわらず高い心筋梗塞巣縮小効果を示すことは明らかである。

【表1】

	梗塞重量/虚血領域 (%)	(%)
炭酸カルシウム	55.3	100
製剤例3	31.4	56.8
0.5%メチルセルロース	60.3	100
比較例	41.1	68.2

【0069】

【発明の効果】 本発明の経鼻剤は、優れた生体内吸収性を有し、経口投与剤に優るNa-H交換阻害作用を示すことから、心筋梗塞、不整脈等の虚血性心疾患等の予防・治療剤として有用である。

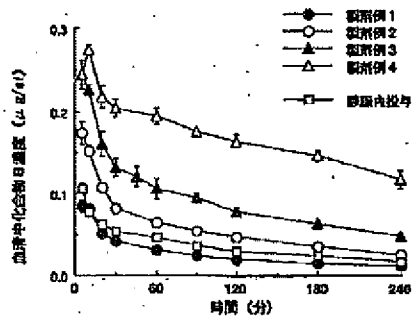
【0070】

【図面の簡単な説明】

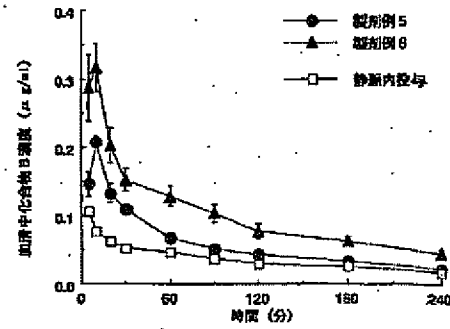
【図1】 製剤例1ないし4の製剤を経鼻投与した場合、及び比較例1の製剤を静脈内投与した場合の化合物Bの血清中濃度の時間推移を示す。

【図2】 製剤例5及び6の製剤を経鼻投与した場合、及び比較例1の製剤を静脈内投与した場合の化合物Bの血清中濃度の時間推移を示す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

A61P 9/10
9/12

識別記号

F I

A61P 9/10
9/12

キーワード (参考)

(72)発明者 福本 正司

兵庫県神戸市西区竹の台5丁目12-2

F ターム (参考) 4C031 JA20

4C076 AA93 BB25 CC11 CC13 FF68

4C086 AA01 AA02 AA03 BC28 MA01

MA04 MA59 NA14 ZA36 ZA40

ZA42 ZA45

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-048865

(43)Date of publication of application : 20.02.2001

(51)Int.Cl.

C07D215/38
A61K 9/72
A61K 31/47
A61P 9/04
A61P 9/06
A61P 9/10
A61P 9/12

(21)Application number : 2000-170437

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 02.06.2000

(72)Inventor : OMAE MASAFUMI
TAKADA SHIGEYUKI
SHIRAISHI MITSURU
FUKUMOTO MASAJI

(30)Priority

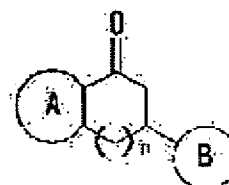
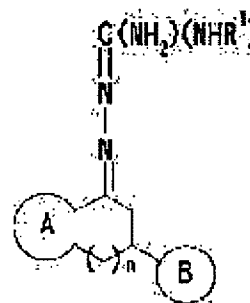
Priority number : 11156773 Priority date : 03.06.1999 Priority country : JP

(54) NASAL AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a nasal agent having excellent Na-H exchange-inhibiting activities, absorbability in vivo from the nasal mucous membrane, and properties of transmigration to the heart, and useful for therapy of cardiac infarction, arrhythmia or the like by including an aminoguanidine hydrazone having an aromatic heterocycle.

SOLUTION: This nasal agent contains a compound of formula I [A-ring is a 5-or 6-membered (substituted) aromatic heterocycle; ring-B is a 5-or 6-membered (substituted) aromatic family or heterocycle; R₁ is H, OH or a lower alkyl; and (n) is 0 or 1], e.g. (±)-7-(2-chlorophenyl)-5-guanidinoimino-4-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline, its prodrug or its salt. The compound of formula I is preferably obtained by condensing 1 mol compound of formula II with 1-2 mol compound of the formula H₂N-N=C(NH₂)(NHR₁) in the presence of (1/10)-10 molar times of a catalyst (e.g. triethylamine) in a solvent (e.g. methanol) at 0-180°C.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]